

Анализ эффективности терапии женщин с розацеа с учётом динамики патоморфологических особенностей заболевания

Старостина О. А.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

Цель работы – повышение эффективности лечения больных розацеа женщин путем разработки комплексной дифференцированной терапии на основании исследования особенностей механизма развития розацеа, клинико-морфологических проявлений и состояния сосудистого русла с применением средств и методик, нормализующих уровень фактора сосудистого роста эндотелия и состояние сосудов. **Материалы и методы исследования.** Под нашим обследованием и лечением находилось 100 женщин, больных розацеа, в возрасте от 21 до 65 лет. Клинически тяжесть розацеа оценивали по шкале диагностической оценки розацеа (ШДОР) (Адаскевич В. П., 2004). Всем больным розацеа проводили клинические, анамнестические, инструментальные исследования – дерматоскопия, ангиография, морфологические и иммуногистохимические исследования, оценку качества жизни и статистическую обработку материалов исследования. **Результаты и их обсуждение.** Наибольший процент больных розацеа женщин приходился на возрастную группу от 18 до 45 лет (69 %); первые признаки дерматоза у 82 % пациенток появились в возрасте 23–45 лет. Средний возраст обследованных больных – $(40,4 \pm 1,0)$ года, длительность заболевания – $(5,1 \pm 0,4)$ года. По результатам патоморфологических и иммуногистохимических методов подтверждена стадийность и прогрессирующее течение заболевания. На основании усиление экспрессии рецепторов к *VEGF*, *COX-2*, *CD34+*, *AR*, *ER* установлены особенности тканевых реакций у женщин с эритематозно-телеангиэктатической формой розацеа. Доказана целесообразность использования в комплексной терапии розацеа метода *IPL* с целью коррекции локальных сосудистых изменений в коже больного. **Выводы.** Повышение эффективности комплексной дифференцированной терапии у женщин, больных розацеа, на основании исследования особенностей механизма развития, клинико-морфологических проявлений и состояния сосудистого русла в динамике лечения дерматоза с применением предлагаемых средств и методик нормализует уровень фактора сосудистого роста эндотелия и состояние сосудов.

Ключевые слова: доплерография, иммуногистохимия, лечение, розацеа, *COX-2*, *IPL*, *VEGF*.

Вопросы эффективности лечения больных розацеа – хронического рецидивирующего заболевания кожи лица остаются актуальными как в Украине, так и во многих странах мира [3–5]. Розацеа характеризуется прогрессивным течением и формированием устойчивых дефектов, искажающих облик пациентов и являющихся толерантными к большинству методов наружной терапии и косметической коррекции [2, 13]. В большинстве случаев препараты для наружного лечения розацеа назначают непрерывно и на долгие сроки, что приводит к развитию соответствующих реакций, вызывает усиление неприятных ощущений у больного, а также усиливает косметические проявления, которые сопровождают это заболевание, и существенно уменьшает положительный эффект [6, 9]. Большинство методов лечения больных сосудистыми формами розацеа не учитывает индивидуальные иммуно-морфофункциональные особенности кожи больных, состояние сосу-

дов шеи и головы и, по разным причинам, не способно влиять на все механизмы развития; следствием всего этого являются рецидивы заболевания в разные сроки после лечения [1, 5, 8]. Всё это негативно сказывается как на психоэмоциональном состоянии больных, так и на снижении качества жизни, что делает проблему актуальной и важной не только в медицинском, но и в социальном аспекте.

Многие аспекты этиологии и патогенеза данного заболевания остаются неясными до сегодняшнего дня [10, 12, 14]; в частности, не изучались особенности триггерных факторов, течения и лечения сосудистых форм розацеа у женщин. В существующих классификациях розацеа, основанные на оценке клинической картины болезни, не учитываются иммуно-морфологические характеристики высыпаний при различных формах заболевания [5]. Отсутствуют также эффективные терапевтические методы, которые приводили бы к длительной ре-

миссии и клиническому выздоровлению [3, 5-8, 11]. Таким образом, особое значение приобретают вопросы патогенетического обоснования и разработки комплексной дифференцированной терапии женщин, больных сосудистые формы розацеа, путем исследования особенностей механизма развития, клинко-морфологических проявлений и состояния сосудистого русла.

Цель исследования – повышение эффективности лечения больных розацеа женщин путем разработки комплексной дифференцированной терапии на основании исследования особенностей механизма развития розацеа, клинко-морфологических проявлений и состояния сосудистого русла с применением средств и методик, нормализующих уровень фактора сосудистого роста эндотелия и состояние сосудов.

Материалы и методы исследования. Представлены данные обследования и лечения 100 больных розацеа женщин в возрасте от 21 до 65 лет, в том числе:

- 50 больных с эритематозно-телеангиоэктатической формой розацеа (ЭТР);
- 50 больных с папуло-пустулезной формой розацеа (ППР).

Средний возраст обследованных больных – $(40,4 \pm 1,0)$ года, длительность заболевания – $(5,1 \pm 0,4)$ года. Наибольший процент больных розацеа женщин приходился на возрастную группу от 18 до 45 лет (69 %); первые признаки дерматоза у 82 % пациенток появились в возрасте 23-45 лет.

Клинически тяжесть розацеа оценивали по шкале диагностической оценки розацеа (ШДОР) (Адаскевич В. П., 2004). Неинвазивный характер изменений на коже у больных розацеа изучался методом иммерсионной и поляризационной дерматоскопии. Исследование особенностей кровотока по сосудам головы и шеи проводилось путем дуплексного сканирования сосудов на аппарате *LOGIQ C5 General Electric* (США). Определялась площадь сечения и средняя линейная скорость кровотока по:

- общим сонным артериям;
- внутренним сонным артериям;
- позвоночным артериям;
- венам Розенталя.

Для оценки патоморфологических изменений при эритематозно-телеангиоэктатической форме розацеа и при исследованиях реакций с иммуногистохимическими маркерами проводилась микроскопия биопсийного материала кожи с помощью светового микроскопа *Leyca DMLS* с использованием объективов различной силы. Для выявления иммуногистохимических изменений при эритематозно-телеангиоэктатической форме розацеа была исследована интенсивность:

- цитоплазматической экспрессии маркеров *VEGF* и *COX-2*;
- маркеров интрануклеарной экспрессии *AR* и *ER*.

Для выяснения плотности сосудов в верхних слоях дермы подсчитывалось количество сосудов с мембранной / субмембранной реакцией эндотелия с маркером *CD34*. В качестве первичных антител использовались соответствующие моноклональные антитела к *VEGF*, *CD34*, *COX-2*, *AR* и *ER* (производитель *Thermo scientific*). Скрининговое тестирование больных для выявления тревожных и депрессивных состояний проводилось по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (*HADS*) (*Zigmond A. S.* и *Snaith R. P.*), а оценка качества жизни – по дерматологическому индексу качества жизни (ДИКЖ) (*Finlay A. Y., Khan G. K.*, 1994).

Статистическая обработка материалов исследования проводилась с использованием пакета программ *Statistica v6.1* (*Statsoft Inc.* США, серийный № *AGAR909E415822FA*). Использовались параметрические и непараметрические критерии сравнения:

- Стьюдента (*t*, *T*);
- Манна-Уитни (*U*);
- Вилкоксона (*W*),

а также критерий соответствия Пирсона (χ^2), в том числе с поправкой Йетса. Взаимосвязь между признаками оценивалась по коэффициентам ранговой корреляции Спирмена (*r*).

Результаты и их обсуждение. Методом поляризационной дерматоскопии у всех больных с эритематозно-телеангиоэктатической формой розацеа выявлено увеличение количества поверхностных сосудов в центральной части лица, их расширение и выраженная ветвистость с формированием полигональной сосудистой сетки в области поражения. У больных с папуло-пустулезной формой розацеа также отмечалась выраженная дилатация сосудов с формированием сосудистой сетки, однако наблюдалась тенденция к формированию единичных более широких ветвистых сосудов с наличием широкой центральной части сосуда и нескольких сосудистых веточек, отходящих от нее.

При иммерсионной дерматоскопии в местах поражения отмечались:

- незначительно или умеренно расширенные устья волосных фолликулов – у 79 больных, в том числе:

1) у 31 больной с эритематозно-телеангиоэктатической формой розацеа;

2) у 48 больных с папуло-пустулезной формой розацеа;

- фолликулярные пробки – у 64 больных, в том числе:

1) у 21 больной с эритематозно-телеангиоэктатической формой розацеа;

2) у 43 больных с папуло-пустулёзной формой розацеа.

Отмечались различия диаметров сосудов ($p < 0,001$):

- при эритематозно-телеангиоэктатической форме розацеа преобладали сосуды:

1) малого диаметра (0,1-0,3 мм) – 48 %;

2) среднего диаметра (0,4-0,5 мм) – 46 %;

- при папуло-пустулёзной форме розацеа преобладали сосуды:

1) среднего диаметра – 52 %;

2) большого диаметра – 36 %.

Установлено, что почти половина больных розацеа (43 %) в начале исследования имели признаки клинически выраженной тревоги / депрессии (общий балл по шкале *HADS* составил $12,02 \pm 0,17$), в том числе:

- у 34 % пациенток установлен предельный критерий выраженности симптомов тревоги / депрессии (от 8 до 10 баллов), в среднем – $(8,91 \pm 0,14)$ баллов;

- в остальных 23 случаях констатируется отсутствие достоверно выраженных симптомов тревожно-депрессивного состояния, хотя средний балл по шкале *HADS* был ближе к верхней границе нормы (0-7 баллов) – $5,78 \pm 0,24$.

Чаще всего показатель выраженности психоэмоционального состояния больных ассоциировался с:

- тяжестью течения заболевания, оцененной по ШДОР ($r = + 0,31$; $p < 0,01$);

- папуло-пустулёзной формой розацеа ($r = + 0,40$; $p < 0,001$).

Только у трёх (6 %) пациенток этой группы показатель соответствовал критериям нормы (до 7 баллов), а 56 % больных показали клинически выраженную тревогу / депрессию ($p = 0,009$) по сравнению с эритематозно-телеангиоэктатической формой розацеа.

В начале исследования средний показатель ДИКЖ у больных составлял $(20,12 \pm 0,47)$ балла, т. е. 67,1 % от своего максимального значения; при этом не выявлено достоверных различий между показателями при различных клинических формах заболевания:

- $(19,62 \pm 0,64)$ балла – в группе с эритематозно-телеангиоэктатической формой розацеа;

- $(20,62 \pm 0,68)$ балла – в группе с папуло-пустулёзной формой розацеа.

В то же время высокие показатели ДИКЖ ассоциировались с:

- давностью заболевания ($r = + 0,20$; $p < 0,05$);

- наличием сопутствующей патологии ($r = + 0,22$; $p < 0,05$), в том числе дыхательной системы ($r = + 0,21$; $p < 0,05$);

- индексом *HADS* ($r = + 0,27$; $p < 0,01$), –

что свидетельствует о существенном снижении качества жизни пациенток и наличии психологических проблем, которые спровоцировал кожный патологический процесс.

При исследовании сосудов головы и шеи у 75 больных розацеа, у подавляющего количества – 71 (94,7 %) больных обнаружен дефицит кровотока по V_4 сегмента ПА, у семи (9,3 %) больных выявлены признаки внутричерепной гипертензии; при этом:

- при эритематозно-телеангиоэктатической форме розацеа дефицит кровотока по V_4 сегмента достоверно чаще отмечался с обеих сторон – у 33 (67,3 %) больных;

- при папуло-пустулёзной форме розацеа такие нарушения наблюдались у 10 (38,5 %) больных ($p = 0,016$).

Позвоночные артерии соответствовали норме только в 12 случаях (16,0 %), у остальных больных (84,0 %) отмечалась патология позвоночных артерий, в том числе их патологическая извитость с признаками гемодинамических нарушений – у 54 (72,0 %) больных.

Отмечалась патологическая извитость внутренней сонной артерии:

- с гемодинамическими нарушениями – у шести больных;

- без гемодинамических нарушений – у четырёх больных.

Эктазия внутренней яремной вены:

- справа – у пяти больных;

- слева – у трёх больных;

- с обеих сторон – у двух больных.

Эхо-признаки наличия атеросклеротических бляшек в месте бифуркации общей сонной артерии обнаружены у пяти больных с патологическими гемодинамическими нарушениями.

Анализ случаев эритематозно-телеангиоэктатической формы розацеа (11 образцов), полученные во время панч-биопсий, показал различные морфологические изменения, которые зависели от давности повреждений и проявлялись комбинацией одновременно нескольких характеристик. Среди ранних изменений при эритематозно-телеангиоэктатической форме розацеа, имевших место во всех образцах, на первое место выступали крупные телеангиэктазии, которые были локализованы в участках сосочкового и поверхностной части сетчатого слоя дермы. Увеличенные сосуды, в основном капилляры, часто демонстрировали причудливые формы с относительно небольшим количеством растянутых эндотелиальных клеток. Иммуногистохимический метод позволил обнаружить, что такие сосуды экспрессируют маркер эндотелиальной дифференциации *CD34*, но не маркеры лимфатических сосудов.

Не менее важными общими компонен-

тами ранних проявлений эритематозно-телеангиоэктатической формы розацеа были:

- отёк сосочкового слоя дермы;
- периваскулярные инфильтраты, окружающие отдельные расширенные сосуды.

Более старые повреждения при эритематозно-телеангиоэктатической форме розацеа также имели смешанные воспалительные инфильтраты, но не только вокруг отдельных сосочковых слоёв дермы, а и сосудов, происходящих из так наз. «*Pilosebaceous unit*», состоящего из волоса, волосяного фолликула, мышцы, поднимающей волос, и сальных желез. Инфильтраты содержали лимфоциты, гистиоциты и плазматические клетки разного количества.

Благодаря маркеру *CD34*, в биоптатах эритематозно-телеангиоэктатической формы розацеа были выделены сосуды различных слоев дермы и зафиксировано значительное увеличение количества сосудов в направлении от сосочковой до глубокой части сетчатого слоя дермы. Количество сосудистых элементов верхних слоев дермы в трёх «горячих точках» всех образцов эритематозно-телеангиоэктатической формы розацеа колебалась от 21 до 41 (медиана 31) и в среднем составило ($M \pm m$) $31,45 \pm 1,95$. Для сравнения, в здоровой коже эти параметры составляли от 7 до 12 (медиана 8) и в среднем $7,63 \pm 0,40$ ($p < 0,001$). Процессы васкулогенез вызывают значительное увеличение количества сосудистых элементов при эритематозно-телеангиоэктатической форме розацеа, часто – благодаря ростовым факторам, активируются триггерными факторами.

Средние площади сосудов для исследованных случаев эритематозно-телеангиоэктатической формы розацеа в среднем составили ($549,62 \pm 83,57$) мкм^2 , что значительно превысило показатели здоровой кожи – ($68,62 \pm 5,95$) мкм^2 ($p < 0,001$). Такие данные свидетельствуют о значительной дилатации (полнокровие, растяжение) сосудистого русла дермы при эритематозно-телеангиоэктатической форме розацеа, по сравнению со здоровой кожей, как последствия потери тонуса стенок и повреждения эндотелия.

Активация процессов васкулогенез невозможна без участия фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*), который экспрессируется в цитоплазме эпителиальных, эндотелиальных и стромальных клеток. Наличие экспрессии этого фактора чётко коррелирует с плотностью сосудов.

Рецепторный аппарат, который расположен в клетках кожи, оказывает большое влияние на выбор терапевтических мероприятий при эритематозно-телеангиоэктатической форме

розацеа. Именно повышение андрогенов рецепторов в эпидермисе и эпителии желёз с эндогенной стимуляцией надпочечниками у женщин возможно приводит к активизации гиперпластических процессов в сальных железах и формированию ретенционных элементов. Для эпидермиса средние показатели экспрессии *AR* колебались в пределах от 5,7 до 1,1 и в среднем составляли $2,59 \pm 0,37$, что было значительно меньше, чем показатели экспрессии *AR* сальных желез, которые более чем в 4 раза их превысили, а именно – колебались от 23,8 до 3,5, среднее значение – $12,41 \pm 1,87$. Это объясняет глубокие патологические изменения сальных желез при длительном легком течении эритематозно-телеангиоэктатической формы розацеа с персистирующей эритемой без соответствующего лечения.

Надо отметить, что уровень экспрессии *ER* был значительно ниже, чем *AR*, и демонстрировал лишь отдельные единичные ядерные окраски различной интенсивности как в эпидермисе, так и в фолликулярном эпителии, что вносит дополнительное понимание патогенеза эритематозно-телеангиоэктатической формы розацеа. Показатели экспрессии *ER*:

- для эпидермиса колебались в пределах от 0,4 до 0 и в среднем составили $0,16 \pm 0,04$;
- для сальных желез варьировали в большем диапазоне – от 2,4 до 0 и в среднем составили $0,65 \pm 0,20$.

Выявленные изменения маркеров рецепторов к *AR*, *ER* и уровня васкулогенеза в соответствии с маркером *VEGF* в биоптате кожи, пораженной розацеа, позволили разработать способ прогнозирования течения розацеа у женщин.

Была разработана и предложена методика лечения больных эритематозно-телеангиоэктатической и папуло-пустулёзной формой розацеа, которая обеспечивает воздействие на ключевые цепи патогенетических механизмов развития заболевания.

Для оценки эффективности различных методик лечения розацеа, все больные были рандомизированы в четыре равнозначные группы в зависимости от формы розацеа и методики лечения:

- основные группы пациенток получали терапию, предложенную автором:

1) группа 1 – 25 женщин с эритематозно-телеангиоэктатической формой розацеа;

2) группа 3 – 25 женщин с папуло-пустулёзной формой розацеа;

- группы сравнения получали терапию по традиционным методикам:

1) группа 2 – 25 женщин с эритематозно-телеангиоэктатической формой розацеа;

2) группа 4 – 25 женщин с папуло-пустулёзной формой розацеа.

Выделенные группы были статистически сопоставимы ($p < 0,05$) по:

- возрасту пациенток;
- давности заболевания;
- фототипу кожи;
- сопутствующей патологии;
- тяжести течения заболевания.

Лечебный комплекс в основных группах исследования включал:

- использование перорально доксициклина:

1) в группе 1 – в дозе 50 мг в сутки в течение 6 недель

2) в группе 3 – в дозе 100 мг дважды в сутки в течение двух недель;

- местно:

1) в группе 1 назначался гель с азелаиновой кислотой 15 % – 1 раз в сутки, на ночь, в течение 8 недель, а также 1-процентный крем пимекролимус, как средство, подавляющее *VEGF*: первые 8 недель – утром, далее – 2 раза в сутки – до 16 недель;

2) в группе 3 назначался гель с адапален и клиндамицином – 1 раз в сутки, на ночь, в течение 8 недель и гель с метронидазолом – 1 раз в сутки, утром, в течение 8 недель, а также 1-процентный крем пимекролимус – с 9-й недели лечения, 2 раза в сутки, до 16 недель;

- применение системы *IPL* (терапия интенсивным импульсным светом) с длиной волны 560-1200 нм, импульсом 22-26 Дж / см², с проведением процедур 1 раз в месяц, 2-4 сеанса в курс:

1) в группе 1 – начиная с 7-й недели; среднее количество проведенных процедур *IPL* составило $3,48 \pm 0,14$,

2) в группе 3 – начиная с 9-й недели; среднее количество проведенных процедур *IPL* составило $3,47 \pm 0,13$;

- ангиопротектор Детралекс – по 1 табл. два раза в сутки больным групп 1 и 3 с первого дня лечения и до 16 недель.

В группах сравнения применялись традиционные методики:

- в группе 2 использовался:

1) внутренне – доксициклин в дозе 50 мг 1 раз в сутки в течение 6 недель;

2) местно – гель с азелаиновой кислотой 15 % 1 раз в сутки в течение 8 недель, а также 1-процентный крем пимекролимус – первые 8 недель утром, далее – 2 раза в сутки до 16 недель;

- в группе 4 использовался:

1) внутренне – доксициклин в дозе 100 мг дважды в сутки в течение двух недель;

2) местно – гель с адапален и клиндамицином – 1 раз в сутки на ночь в течение 8 недель и гель с метронидазолом – 1 раз в сутки утром, в течение 8 недель, а также 1-процентный крем пимекролимус с 9-й недели лечения – 2 раза в сутки, до 16 недель.

При лечении больных по предложенной методике удалось достичь клинического выздоровления у 84 % женщин, больных эритематозно-телеангиоэктатической формой розацеа.

В группе сравнения отмечено:

- клиническое выздоровление – лишь в 6 случаях (24 % по сравнению с группой 1, $p < 0,001$);

- значительное улучшение патологического кожного процесса – у 7 (28 %) больных группы 2;

- улучшение клинических проявлений заболевания – в 9 (36 %) случаях;

- отсутствие положительного эффекта – в трёх (12 %) случаях.

Таким образом, на фоне сопоставимых исходных данных у больных эритематозно-телеангиоэктатической формой розацеа после проведенных курсов лечения с использованием *IPL*-терапии положительные результаты (выздоровление и значительное улучшение) получен (при $p < 0,001$) практически у всех – (24-96) % больных, что на 44 % превышает результаты, полученные при применении традиционных методов лечения эритематозно-телеангиоэктатической формы розацеа у женщин (52 %).

Эффективность лечения больных женщин с папуло-пустулёзной формой розацеа также достоверно зависела от примененного метода терапии:

- лучшие результаты были достигнуты у пациенток группы 3:

1) клиническое выздоровление с устойчивой ремиссией наступило у 18 (72 %) больных;

2) значительное улучшение клинических характеристик – еще у пяти (20 %) больных;

- эффективность традиционных подходов к терапии папуло-пустулёзной формой розацеа (группа 4) подтверждена достижением клинического выздоровления у 7 (28 %) больных и значительным улучшением состояния у 9 (36 %) больных; в 8 случаях (32 %) отмечалось улучшение патологического процесса; у одной больной лечение не имело эффекта.

Таким образом, несмотря на значительную долю (28 %) пациенток с тяжелой степенью заболевания (по ШДОР) в начале исследования, применение предлагаемого метода терапии дан-

ной формы розацеа у женщин позволило получить положительные результаты в абсолютном большинстве случаев (92 %), что на 28 % лучше, чем в группе сравнения (64 %) при $p < 0,05$.

Повторная оценка степени выраженности депрессивной и тревожной симптоматики у тематических больных по шкале *HADS* после окончания основных курсов терапии показала положительную динамику показателей в обеих клинических группах больных с эритематозно-телеангиоэктатической формой розацеа, что проявилось возможным уменьшением проявлений тревоги и депрессии:

- среди зарегистрированных в начале исследования клинически выраженных признаков тревожно-депрессивного состояния у 15 больных (6 – из группы 1 и 9 – из группы 2), в конце исследования у 13 больных такие проявления соответствовали критериям субклинического состояния, у двух – критериям нормы;

- средний балл по шкале *HADS* уменьшился:

- 1) у больных основной группы – с $(8,00 \pm 0,56)$ баллов до $(4,76 \pm 0,50)$ баллов, т. е. на 40,5 % ($p < 0,001$);

- 2) в группе сравнения – с $(8,80 \pm 0,54)$ баллов до $(6,40 \pm 0,46)$ баллов, т. е. на 27,3 % ($p < 0,001$);

- динамика показателей по шкале *HADS* в основной группе больных была более существенной – средний балл после лечения был на 25,6 % меньше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

Подобные результаты были достигнуты в группах больных папуло-пустулезной формой розацеа:

- количество больных с нормализацией состояния увеличилось с 3 (6 %) до 13 (26 %);

- количество случаев клинически выраженной тревоги / депрессии уменьшилось с 28 (56%) до 5 (10 %) при $p < 0,05$, причем большин-

ство положительных результатов было получено у пациенток основной группы.

Средний балл по шкале *HADS* на фоне лечения уменьшился:

- у больных группы 3 – на 19,0 % ($p < 0,001$), т. е. с $(10,32 \pm 0,39)$ до $(8,36 \pm 0,43)$ балла;

- в группе сравнения – на 16,7 % ($p < 0,001$), т. е. с $(11,00 \pm 0,42)$ до $(9,16 \pm 0,39)$ балла.

Анализ динамики показателей качества жизни в тематических больных после комплексного лечения показал их существенное улучшение – в полном соответствии с регрессом или улучшением клинических показателей. Средний показатель ДИКЖ:

- у больных с эритематозно-телеангиоэктатической формой розацеа, получавших терапию, предложенную автором, (группа 1) уменьшился с $(20,00 \pm 0,82)$ балла до $(6,24 \pm 0,65)$ балла, т. е. на 68,8 % ($p < 0,001$);

- в группе сравнения, на фоне традиционной терапии розацеа, динамика также была достоверной ($p < 0,001$), но менее выраженной: показатель ДИКЖ уменьшился с $(19,24 \pm 0,97)$ баллов до $(12,36 \pm 1,08)$ баллов, т. е. на 35,8 %.

Итак, после проведенного лечения в основной группе оценка по шкале ДИКЖ была вдвое меньше (на 49,5 %), чем в группе сравнения ($p < 0,001$).

Анализ динамики показателей качества жизни у больных папуло-пустулезной формой розацеа на фоне лечения также показал преимущества предложенного метода комплексной терапии с использованием *IPL*; средний показатель ДИКЖ:

- у больных основной группы (группа 3) уменьшился с $(21,04 \pm 1,02)$ балла до $(12,84 \pm 0,87)$ балла, т. е. на 39,0 % ($p < 0,001$);

- в группе сравнения (группа 4) изменения показателя также были существенными – уменьшение на 25,0 % ($p < 0,001$), но менее выраженными по сравнению с группой 3.

Выводы

1. **Повышение эффективности комплексной дифференцированной терапии у женщин, больных розацеа, на основании исследования особенностей механизма развития, клинимо-морфологических проявлений и состояния сосудистого русла в динамике лечения дерматоза с применением предлагаемых средств и методик нормализует уровень фактора сосудистого роста эндотелия и состояние сосудов.**

2. **Предложенное комплексное дифференцированное лечение женщин, больных розацеа, с применением системы *IPL* (терапия интенсив-**

ным импульсным светом):

- действует на ключевые цепи патогенетических механизмов;

- не является инвазивным;

- простое в применении;

- учитывает клиническую выраженность симптомов и степень повреждения сосудов.

3. **Предложенный способ высокоэффективный и направлен на достижение клинического выздоровления, удлинение ремиссии и улучшение качества жизни больного.**

Рекомендации

1. С целью оптимизации лечения розацеа рекомендуется дообследование больных у смежных специалистов для выявления сопутствующей патологии и коррекции выявленных изменений. Комплексное лечение больных должно учитывать патоморфологические особенности течения заболевания, влиять на сосудистый компонент развития болезни и быть системным и индивидуальным.

2. Больным эритематозно-телеангиэктатической формой розацеа в период обострения показано применение перорального доксициклина в дозе 50 мг в сутки в течение 6 недель; местно – гель с азелаиновой кислотой 15 %, 1 раз в сутки, на ночь, в течение 8 недель, а также 1-процентный крем пимекролимус, первые 8 недель – утром, далее – 2 раза в сутки до 16 недели; начиная с 7 недели назначается проведение процедур с использованием системы IPL с длиной волны 560-1200 нм, с проведением процедур 1 раз в месяц, 2-3 сеанса: у пациенток с I фототипом кожи – энергия вспышки 22-24 Дж/см², при необходимости, – с повышением энергии до 26 Дж/см² видимой коагуляции телеангиэктазий; у пациенток со II фототипом кожи – энергия вспышки 24-26 Дж/см², при необходимости, – с повышением энергии до 28 Дж/см² видимой коагуляции телеангиэктазий; также рекомендовано приме-

нение ангиопротекторного препарата Детралекс с первого дня лечения и до 16 недели.

3. Больным папуло-пустулёзной формой розацеа в период обострения показано применение перорального доксициклина в дозе 100 мг дважды в сутки в течение двух недель; местно – гель с адапаленом и клиндамицином, 1 раз в сутки, на ночь, в течение 8 недель, и гель с метронидазолом – 1 раз в сутки, утром, в течение 8 недель; далее – 1-процентный крем пимекролимус – с 9-й недели лечения 2 раза в сутки до 16 недели; начиная с 7 недели назначается проведение процедур с использованием системы IPL с длиной волны 560-1200 нм, с проведением процедур 1 раз в месяц, 2-3 сеанса: у пациенток с I фототипом кожи – энергия вспышки 22-23 Дж / см², при необходимости, – с повышением энергии до 26 Дж/см² видимой коагуляции телеангиэктазий; у пациенток со II фототипом кожи – энергия вспышки 23-25 Дж/см², при необходимости, – с повышением энергии до 28 Дж/см² видимой коагуляции телеангиэктазий; также рекомендовано применение ангиопротекторного препарата Детралекс с первого дня лечения и до 16 недели.

4. Для достижения устойчивой ремиссии заболевания надо соблюдать последовательность в лечении больных.

ЛИТЕРАТУРА

- Goldberg D. J., Berlin A. Acne and rosacea: epidemiology, diagnosis and treatment. CRC Press, 2011. 31 p.
- Spoendlin J., Schneider C., Jick S. S. Migraine in patients with rosacea. *Pharmacoevidemiol. Drug Saf.* 2011. Vol. 20. P. 199 – 200.
- Rosso J. Q. D. Management of cutaneous rosacea: emphasis on new medical therapies. *Expert Opin. Pharmacother.* 2014. Vol. 15. Iss. 14. P. 2029 – 2038.
- Steinhoff M., Schmelz M., Schaubert J. Facial erythema of rosacea – aetiology, different pathophysiologicals and treatment options. *Acta. Derm. Venereol.* 2016. Vol. 96. Iss. 5. P. 579 – 586.
- Yamasaki K., Gallo R. L. Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2011. Vol. 15. Iss. 1. P. 12 – 15.
- Василенко А. В. Виявлення особливостей патогенетичних змін при рецидивах розацеа та їх прогнозування. *Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія.* 2015. № 1–2. С. 27–32.
- Василенко А. В. Комплексная дифференцированная терапия больных рецидивами розацеа с учётом изменений показателей вариабельности сердечного ритма и изменений психологического статуса. *Запорожский медицинский журнал.* 2015. № 4. С. 79–84.
- Давыдова А. В., Бакулев А. Л. Исследование личностных особенностей пациентов с розацеа. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2014. Т. 10, № 3. С. 28–32.
- Додина М. И. Клинические, иммунологические и морфологические взаимосвязи у больных розацеа на фоне лечения пимекролимусом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.10 «Кожные и венерические болезни». М., 2011. 25 с.
- Кубанова А. А., Махакова Ю. Б. Розацеа: распространенность, патогенез, особенности клинических проявлений. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2015. № 3. С. 36–45.
- Троянова С. Ю., Корсунская И. М., Сорокина И. Л., Соболев В. В. Обоснование эффективности метронидазола в терапии розацеа. *Клиническая дерматология и венерология.* 2017. Т. 16, № 5. С. 45–48.
- Свирщевская Е. В., Матушевская Е. В., Матушевская Ю. И. Актуальные вопросы патогенеза и терапии розацеа. *Клиническая дерматология и венерология.* 2017. Т. 16, № 4. С. 4–13.

13. Федотов В. П., Дюдюк А. Д., Степаненко В. І. Дерматовенерология : Навч. посібник для лікарів. Дніпропетровськ–Київ, 2008. 599 с.
14. Цераидис Г. С., Федотов В. П., Дюдюк А. Д., Туманский В. А. Гистопатология и клиническая характеристика дерматозов. Научное

издание. Днепропетровск–Харьков–Запорожье, 2004. 536с.

15. Потекаев Н. Н., Хамаганова И. В., Новожилова О. Л., Лебедева Г. А. Эпидемиология розацеа. Клиническая дерматология и венерология. 2016. Т. 15, № 1. С. 4–7.

Аналіз ефективності терапії жінок з розацеа із врахуванням динаміки патоморфологічних особливостей захворювання

Старостина О. А.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України».

Мета роботи – підвищення ефективності лікування хворих на розацеа жінок шляхом розробки комплексної диференційованої терапії на підставі дослідження особливостей механізму розвитку розацеа, клініко-морфологічних проявів та стану судинного русла із застосуванням засобів та методик, що нормалізують рівень фактора судинного росту ендотелію та стан судин. **Матеріали і методи дослідження.** Під нашим обстеженням та лікуванням знаходилось 100 жінок, хворих на розацеа, у віці від 21 до 65 років. Клінічно тяжкість перебігу розацеа оцінювали за шкалою діагностичної оцінки розацеа (ШДОР) (Адашкевич В. П., 2004). Усім хворим на розацеа проводили клінічні, анамnestичні, інструментальні дослідження – дерматоскопія, ангіографія, морфологічні та імуногістохімічні дослідження, оцінку якості життя і статистичну обробку матеріалів дослідження. **Результати та їх обговорення.** Найбільший відсоток хворих на розацеа жінок припадав на вікову групу від 18 до 45 років (69 %); перші ознаки дерматозу у 82 % пацієнток з'явилися у віці 23–45 років. Середній вік обстежених хворих – $(40,4 \pm 1,0)$ року, тривалість захворювання – $(5,1 \pm 0,4)$ року. За результатами патоморфологічних та імуногістохімічних методів підтверджено стадійність і прогресуючий перебіг захворювання. На підставі посилення експресії рецепторів до VEGF, COX-2, CD34+, AR, ER встановлено особливості тканинних реакцій у жінок з еритематозно-телеангіектатичною формою розацеа. Доведено доцільність використання у комплексній терапії розацеа методу IPL з метою корекції локальних судинних змін у шкірі хворого. **Висновки.** Підвищення ефективності комплексної диференційованої терапії у жінок, хворих на розацеа, на підставі дослідження особливостей механізму розвитку, клініко-морфологічних проявів та стану судинного русла у динаміці лікування дерматозу із застосуванням запропонованих засобів та методик нормалізує рівень фактора судинного росту ендотелію та стан судин.

Ключові слова: доплерографія, імуногістохімія, лікування, розацеа, COX-2, IPL, VEGF.

Analysis of the effectiveness of treatment of women with rosacea taking into account the dynamics of the pathomorphological features of the disease

Starostina O. A.

"Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine" SI

The aim of the work is increasing the effectiveness of treating women with rosacea by developing comprehensive differentiated therapy based on studies of the characteristics of the mechanism of rosacea development, clinical and morphological manifestations and the state of the vascular bed using tools and techniques which normalize the level of vascular endothelial growth factor and vascular condition. **Materials and analysis.** Under our examination and treatment there were 100 women with rosacea aged 21 to 65 years. Clinically, the severity of rosacea was assessed according to the scale of the diagnostic assessment of rosacea (SDR) (Adaskevich, V. P., 2004). All patients with rosacea were subjected to clinical, anamnestic, and instrumental examination – dermatoscopy, angiography, morphological and immunohistochemical examination, quality of life assessment and statistical analysis of the study materials. **Results and its discussion.** The highest percentage of women-patients with rosacea was in the age group from 18 to 45 years (69 %), and the first signs of the dermatosis in 82 % of patients appeared at the age of 23–45 years. The average age of the examined patients was (40.4 ± 1.0) years, the duration of the disease was (5.11 ± 0.37) years. According to the results of pathological and immunohistochemical methods, staging and progressive course of the disease was confirmed. Based on the increased expression of receptors for VEGF, COX-2, CD34+, AR, ER, the peculiarities of tissue reactions in women with erythematous telangiectatic form of rosacea were established. The expediency of using the IPL method in the complex therapy of rosacea to correct local vascular changes in the patient's skin has been proved. **Findings.** Increasing the effectiveness of complex differentiated therapy in women with rosacea based on studying the specifics of the disease development mechanism, clinical and morphological manifestations, and the state of the vascular bed in the dynamics of treating the dermatosis with the use of the proposed tools and techniques normalizes the level of vascular endothelial growth factor and vascular status.

Keywords: COX-2, Doppler sonography, immunohistochemistry, IPL, rosacea, treatment, VEGF.

Старостина Ольга Анатольевна – ассистент кафедры кожных и венерических болезней ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»
starostina.derm@gmail.com